

**Brain Tumor : Molecular Biology, Pathophysiology, and Clinical Symptoms**

**Vanessa Essianda<sup>1\*</sup>, Annisa Diyanabila Indrasari<sup>1</sup>, Puji Widyastuti<sup>1</sup>, Talitha Syahla<sup>1</sup>, Rohadi<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

<sup>2</sup>Staf Pengajar Bagian Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

**Article History**

Received : July 18<sup>th</sup>, 2023

Revised : August 25<sup>th</sup>, 2023

Accepted : September 01<sup>th</sup>, 2023

\*Corresponding Author:

**Vanessa Essianda,**

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Email:

[vessianda@gmail.com](mailto:vessianda@gmail.com)

**Abstract:** Brain tumors are one of the most malignant tumors that occur in humans. It accounts for approximately 1.35% of all malignant neoplasms and 29.5% of cancer deaths. This article was written with the aim of knowing more about molecular biology, pathophysiology, and clinical symptoms of brain tumor. The method used is a literature review combined with a search for related sources from National Center for Biotechnology Information (NCBI), Google Scholar, and Research Gate. The results of this literature review of the articles carried out can be concluded that brain tumors often cause symptoms of physiological disorders, such as focal signs, fatigue and headaches or behavioral disorders including hallucinations, depression, anxiety, decreased attention and awareness. Brain tumors can also arise spontaneously without a family history or previous genetic inheritance pattern. In conclusion, cytogenetic and molecular abnormalities in brain tumors can be seen in numerical and structural chromosomal changes, gene amplification and overexpression, deletions and small-scale mutations and epigenetic deregulation.

**Keywords:** brain tumor, clinical manifestation, molecular biology, pathophysiology.

**Pendahuluan**

Otak manusia merupakan yang paling kompleks dari semua sistem biologis, dengan lebih dari 100 miliar sel yang menyampaikan informasi yang disebut neuron. Otak adalah organ yang terdiri dari jaringan saraf yang memerintahkan gerakan, indera, respons, emosi, bahasa, dan komunikasi. Tiga bagian utama otak manusia adalah batang otak, otak kecil, dan otak besar. Batang otak berisi otak tengah, pons, dan medula yang terletak di anterior otak kecil. Otak kecil terhubung dengan batang otak melalui batang otak kecil dan berfungsi sebagai modulasi koordinasi motorik, postur, dan keseimbangan.

Otak besar dibagi menjadi dua belahan yang merupakan bagian terbesar dari otak (Maldonado & Alsayouri, 2023). Tumor otak salah satu tumor paling ganas yang terjadi pada manusia. Menyumbang sekitar 1,35% dari semua

neoplasma ganas dan 29,5% kematian karena kanker (Pichaivel *et al.*, 2022). Pasien dengan tumor otak menunjukkan beberapa gejala fokal atau umum. Tahap awal, sebagian besar gejala bersifat fokal tergantung dengan lokalisasi lesi. Gejala lebih umum berkembang ketika ukuran tumor meningkat sebagai tanda terjadi peningkatan tekanan intrakranial (Alther *et al.*, 2020).

Perkiraan kelangsungan hidup adalah 5 hingga 35% untuk tumor ganas dan 90% untuk tumor jinak (Kayode *et al.*, 2020). Tumor otak dinilai oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) berdasarkan potensi katrastopiknya dari I-IV. *Low grade tumor* (I & II) untuk tumor dengan prognosis yang sangat baik dan berbeda dengan *high grade tumor* (III & IV) yang cenderung ganas sehingga menyebabkan komplikasi yang serius (Kayode *et al.*, 2020).

## Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur dengan cara mengumpulkan literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada topik yang diangkat yaitu brain tumor dan molecular biology. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan mesin pencari, antara lain National Center for Biotechnology Information (NCBI), Google Scholar, dan Research Gate dengan kata kunci pencarian yaitu “brain tumor”, “molecular biology”, dan “brain tumor pathophysiology”. Literatur yang dipilih dan dimasukkan berjumlah 20 artikel yang didapat dari berbagai basis data.

## Hasil dan Pembahasan

### Definisi

Tumor otak merupakan pertumbuhan sel abnormal pada jaringan otak. Tumor ini bisa menjadi kondisi yang serius karena dapat mempengaruhi fungsi otak dan tubuh (Elshaikh *et al.*, 2021). Tumor otak juga diartikan sebagai ketidakmampuan sel otak untuk apoptosis sehingga mengalami proliferasi secara tidak normal. Keadaan ini akan diikuti oleh gejala lain seperti perburukan emosional dan kesehatan mental sehingga terjadi penurunan kualitas hidup (Kristensen *et al.*, 2019).

Berdasarkan keganasannya, tumor otak dibagi menjadi dua, yaitu *malignant* (ganas) dan *benign* (jinak). Tumor otak ganas biasanya disebut dengan kanker dan mayoritas memiliki progresivitas tinggi. Tumor otak ganas juga bisa bermetastasis ke jaringan atau organ lain baik intrakranial atau ekstrakranial. Contoh tumor otak ganas adalah golongan glioma, seperti astrocytoma, medulloblastoma, dan glioblastoma multiformis. Tumor otak jinak atau *benign* memiliki pertumbuhan lambat, jarang bermetastasis, namun tetap bisa mempengaruhi fungsi otak. Tumor ini harus dilakukan tatalaksana segera agar tidak berubah menjadi tumor otak ganas. Contoh tumor otak jinak, yaitu chordoma, glomus jugulare, craniopharyngoma, meningioma, dan adenoma pituitari (Elshaikh *et al.*, 2021; Cancer Council, 2022).

Berdasarkan asal dan lokasi tumornya, tumor otak diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder (metastasis). Tumor otak primer

berasal dari otak dan penyebarannya melalui sistem saraf serta tidak mampu melakukan metastasis di luar otak dan sumsum tulang belakang. Tumor otak sekunder atau metastasis adalah tumor yang awal pertumbuhannya di salah satu bagian tubuh namun menyebar melalui aliran darah menuju otak. Tumor jenis ini umumnya ganas (Coluccia *et al.*, 2017; Cancer Council, 2022)

### Etiologi

Sebagian besar tumor sistem saraf pusat (SSP) terjadi pada orang dewasa dan timbul secara spontan tanpa riwayat keluarga atau pola pewarisan genetik sebelumnya. Dalam beberapa kasus, terutama pada pasien yang lebih muda, tumor ini dapat muncul sebagai sindrom familial dan paling sering diturunkan dalam pola pewarisan autosomal dominan (AD). Kemajuan dalam identifikasi dan karakterisasi mutasi gen telah memungkinkan pemahaman mengenai dasar molekuler tumor SSP familial dan sporadis. Banyak sindrom kanker SSP familial dikaitkan dengan mutasi pada gen penekan tumor, yang memediasi fungsi-fungsi seperti perbaikan *Deoxyribonucleic acid* (DNA) dan penghentian siklus sel.

Individu yang terkena biasanya mewarisi mutasi *germ-line* pada satu salinan lokus genetik yang dikaitkan dengan hilangnya alel tipe liar secara somatik untuk mendorong inisiasi pertumbuhan tumor. Salah satu perbedaan penting dari sindrom familial adalah kecenderungan pasien untuk mengembangkan beberapa tumor di SSP seperti yang diamati pada neurofi bromatosis 1 (NF1), neurofi bromatosis 2 (NF2), penyakit von Hippel-Lindau, tuberous sclerosis complex, sindrom Gorlin, sindrom Li-Fraumeni, sindrom Turcot, dan sindrom Cowden (Coleman & Tsongalis, 2016).

### Epidemiologi

Amerika dan Eropa, insidensi tumor otak meningkat dari 17,6/100.000 menjadi 22,0/100.000 penduduk, sedangkan di Amerika sekitar 18.500 kasus baru tumor otak primer terdiagnosa setiap tahunnya dan angka kematian kasus ini cukup tinggi yaitu 3% dengan 5 tahun tingkat kelangsungan hidup. Pada tahun 2010, sebanyak 10.004 kasus kanker otak didiagnosis di Republik Korea dengan populasi 49,9 juta, dimana 601 kasus (6%) terjadi pada anak di

bawah usia 19 tahun. Insidennya 38,6% pada pria dan 61,4% pada wanita.

Insiden tumor otak jinak adalah 71. Tumor otak jinak ini dua kali lebih mungkin berkembang pada wanita dibandingkan pria. Insiden didasarkan pada tempat asal (tumor origin), yaitu H. Meninges (33%), parenkim otak (29,8%), bagian sella (21,8%), sumsum tulang belakang dan saraf kranial (15,4%). Namun, informasi mengenai epidemiologi tumor otak masih kurang karena pendataan tumor otak belum diwajibkan di beberapa negara, termasuk Indonesia. Selain itu, deteksi tumor otak seringkali terbatas pada tumor otak ganas, sehingga tumor otak jinak sering terabaikan. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

### **Patofisiologi**

Sitogenetika dan Genetika Molekuler Tumor Otak Manusia Neuroepitel (Coleman & Tsongalis, 2016., Desland & Hormigo, 2020):

### **Glioma (Astrositoma dan Oligodendroglioma)**

Glioma terdiri dari tumor dengan tampilan histopatologis astrositosis atau oligodendrositosis. WHO membedakan antara glioma dengan pertumbuhan yang lebih melingkar (WHO Grade I) dan glioma dengan infiltrasi yang menyebar (WHO Grade II: grade rendah, WHO Grade III- IV: grade tinggi). Glioma tingkat rendah yang menyebar dianggap sebagai penyakit prakanker, karena seiring waktu mereka berkembang menjadi anaplastik, tumor ganas dalam banyak kasus. Glioma menunjukkan spektrum penuh kelainan sitogenetik dan molekuler: Dari perubahan kromosom numerik dan struktural, hingga amplifikasi gen dan ekspresi berlebih, penghapusan dan mutasi skala kecil hingga dan termasuk deregulasi epigenetik.

#### *Perubahan Kromosom*

Perubahan jumlah kromosom terjadi dengan peningkatan frekuensi pada glioma tingkat tinggi dan dewasa, dan kehilangan kromosom diamati lebih sering terjadi. Salah satu perubahan autosomal numerik yang paling umum terlihat pada astrositoma tingkat tinggi termasuk penambahan kromosom 7, dan hilangnya kromosom 10. Pertambahan kromosom 7 terlihat pada hingga 83%

astrositoma tingkat tinggi orang dewasa, sedangkan kromosom 10 dilaporkan hilang hingga 86%.

Terjadinya trisomi 7 dan monosomi 10 secara bersamaan sering kali berkorelasi dengan kelangsungan hidup jangka pendek, meskipun data yang tersedia saat ini tidak memungkinkan kesimpulan yang berbeda. Keuntungan dari kromosom 7 juga merupakan salah satu perubahan autosomal yang paling umum terjadi pada glioma tingkat rendah, terlihat pada 57% kasus dan hilangnya kromosom 10 dapat berkorelasi dengan kelangsungan hidup keseluruhan yang lebih pendek. Perubahan kromosom yang umumnya diamati pada glioblastoma sekunder termasuk hilangnya 19q.

Kelainan kromosom numerik tambahan adalah adanya kromosom menit ganda, terlihat pada sekitar 20% dari spesimen glioblastoma, yang selanjutnya dapat memberikan amplifikasi onkogen dan resistensi obat. Oligodendroglioma (OD) dan oligoastrositoma (OA) merupakan subtipe glioma yang kehilangan bagian spesifik dari 1p dan 19q (kehilangan heterozigositas) dikaitkan dengan implikasi prognostik yang penting dan digunakan sebagai penanda untuk mendukung diagnosis histologis OD. Sekitar 50-80% dari OD memiliki kehilangan alel kromosom 1p dan 19q, sedangkan OA (campuran oligodendroglioma, susunan sel yang menunjukkan diferensiasi astrositik atau oligodendrogial) menunjukkan penghapusan bersama ini 40% dari waktu.

Kehilangan heterozigositas 1p / 19q sering diamati pada tumor oligodendria grade II WHO dibandingkan dengan grade III, meskipun ada data yang bertentangan dalam hal ini. Khususnya, glioma oligodendria pada lobus frontal menunjukkan insiden yang lebih tinggi dari penghapusan bersama 1p / 19q dibandingkan dengan yang bukan berasal dari frontal. OD tingkat rendah (WHO II) yang diobati dengan reseksi bedah dan kemoterapi berbasis nitrosourea tanpa radioterapi menunjukkan hasil jangka panjang yang menguntungkan (tingkat kelangsungan hidup keseluruhan 10 tahun lebih dari 90%) terlepas dari status kehilangan heterozigositas 1p / 19q.

Anaplastik murni dan campuran oligodendroglioma (WHO III) yang diidentifikasi dengan penghapusan bersama 1p / 19q secara genetik dikaitkan dengan

kelangsungan hidup keseluruhan yang lebih tinggi dan kemosisensitifitas dibandingkan dengan oligodendroglioma WHO III yang tidak terhapus, di mana penambahan kemoterapi ke radioterapi tidak terbukti bermanfaat dibandingkan radioterapi saja.

#### *Amplifikasi Gen dan Ekspresi Berlebih*

Amplifikasi gen telah dijelaskan untuk beberapa gen target pada tumor astrositik, dan tampaknya lebih sering terjadi pada lesi tingkat tinggi daripada astrositoma tingkat rendah. Gen yang terus menerus ditemukan diamplifikasi dalam glioma kelas tinggi termasuk EGFR, MET, PDGFRA, MDM4, MDM2, CCND2, PIK3CA, MYC, CDK4, dan CDK6. Amplifikasi dan ekspresi berlebih dari EGFR sering terjadi dan terutama pada glioblastoma primer (60% dari sampel), tetapi jarang terjadi pada bentuk sekunder. Hingga 30% dari kasus, gen ini telah mengalami kehilangan ekson 2-7, menghasilkan produksi reseptor EGFR terpotong yang aktif secara konstitutif (EGFRvIII).

Saat ini, uji coba vaksinasi fase II dan III menggunakan rindopepimut untuk merangsang respons imun terhadap peptida EGFRvIII pada pasien glioblastoma sedang berlangsung glikolisis aerobik untuk memenuhi kebutuhan metabolisme. Baru-baru ini, isoform dari kedua piruvat kinase (PK) M1 / M2 dan heksokinase (HK1 / HK2) telah menunjukkan ekspresi diferensial dalam glioblastoma, dimana PKM2 dan HK2 mendominasi, mempromosikan glikolisis

#### *Mutasi dan Penghapusan Gen*

Peristiwa pembungkaman gen penekan tumor pada astrositoma mungkin merupakan hasil dari penghapusan gen, mutasi, atau peristiwa metilasi promotor. Glioblastoma primer ditandai dengan penghapusan CDKN2A (31-50%), dan mutasi PTEN (32%). Sementara penghapusan CDKN2A terjadi pada glioblastoma primer, mutasi TP53 tampak lebih umum pada glioblastoma sekunder. Dalam perkembangan tumor tingkat rendah menjadi glioblastoma sekunder, mutasi TP53 adalah yang paling umum dan kelainan genetik yang terdeteksi dini - terlihat pada sekitar 2/3 astrositoma tingkat rendah prekursor dan glioblastoma sekunder yang berasal darinya.

Mutasi TP53 terjadi pada glioblastoma primer tetapi pada frekuensi yang lebih rendah (35%) dibandingkan dengan glioblastoma sekunder. Selain itu, pada glioblastoma sekunder, 60% dari mutasi TP53 dikelompokkan dalam dua kodon (asam amino 248 dan 273), sedangkan pada bentuk primer, mutasi TP53 muncul lebih merata dalam ekson 5-8. Mutasi pada gen yang mengkode dehidrogenase isositrat yang bergantung pada NADPH (IDH1) diidentifikasi dari analisis sekuensing genom skala besar astrositoma.

Sejak deskripsi awal, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa mutasi IDH1 sering terjadi pada astrositoma difus tingkat rendah, astrositoma anaplastik, dan tumor yang berasal dari oligodendroglioma. Khususnya, ada bukti bahwa mutasi IDH1 mendahului mutasi TP53, menunjukkan peran penting dalam inisiasi tumor. Sebagian astrositoma tingkat rendah yang tidak memiliki mutasi IDH1 (misalnya, astrositoma pilositik, dan ependymoma) mengandung mutasi gen IDH2 terkait.

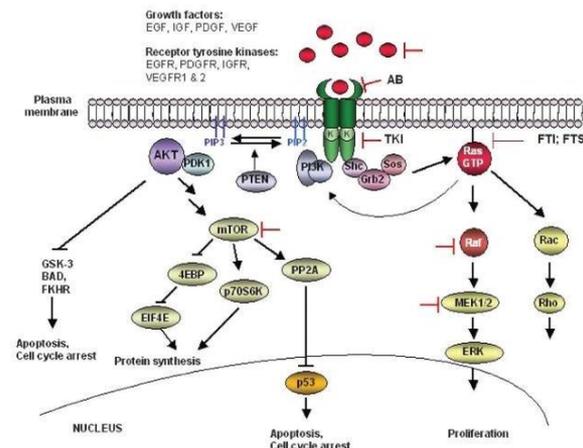
Mutasi IDH1 sangat umum terjadi pada glioblastoma sekunder (>80%) tetapi sangat jarang terjadi pada glioblastoma primer (<5%), sebuah konsensus adalah bahwa mutasi IDH1 dapat berfungsi sebagai penanda molekuler glioblastoma sekunder, karena bentuk ini tidak dapat dibedakan secara klinis maupun histologis dari bentuk primer. Status IDH1 penting bagi dokter karena pasien dengan tumor yang memiliki mutasi IDH1 memiliki manfaat kelangsungan hidup. Mutasi IDH juga tampaknya berkorelasi dengan status mutasi TP53 dan penghapusan 1p / 19q, yang keduanya memprediksi kelangsungan hidup.

#### *Perubahan Epigenetik*

Selain perubahan yang menyimpang dalam genom, perubahan epigenetik telah muncul sebagai faktor penting dalam gliomagenesis. Berpotensi reversibel dan lebih dapat menerima pengobatan daripada perubahan numerik atau struktural pada kromosom, studi tentang deregulasi epigenetik merupakan strategi yang menjanjikan dalam terapi glioma. Sel glioblastoma yang menunjukkan tingkat aktivitas yang tinggi dari enzim perbaikan DNA MGMT (DNA methyltransferase) lebih resisten terhadap terapi termasuk agen alkilasi seperti temozolomide (TMZ). Sekitar 40% dari

glioblastoma memiliki status promotor MGMT yang dimetilasi yang mengakibatkan pembungkaman epigenetik gen MGMT dan dengan demikian sensitivitas yang lebih tinggi terhadap TMZ dan kelangsungan hidup jangka panjang yang berbeda dengan terapi standar yang sebenarnya.

Oleh karena itu, metilasi promotor MGMT adalah biomarker prognostik dan prediktif yang kuat. Meningkatnya kesadaran akan peran enzim metabolisme dalam patogenesis astrositoma telah membawa kebangkitan minat pada Efek Warburg. Efek Warburg pertama kali dijelaskan pada tahun 1956 oleh ahli biokimia Otto Warburg mempromosikan pengamatan bahwa tumor sebagian besar menggunakan tingkat glikolisis aerobik yang tinggi untuk memenuhi permintaan metabolisme. Baru-baru ini, isoform dari kedua piruvat kinase (PK) M1 / M2 dan heksokinase (HK1 / HK2) telah menunjukkan ekspresi diferensial dalam glioblastoma, dimana PKM2 dan HK2 mendominasi, mempromosikan glikolisis.



**Gambar 1.** Jalur pensinyalan dan penghambatnya (Coleman & Tsongalis, 2016).

Diagram yang disederhanakan untuk jalur pensinyalan yang beroperasi pada glioma atau pada sel epitel tumor dan penghambatnya. Warna merah menandakan lokasi penghambatan spesifik. EGF, faktor pertumbuhan epidermal; EGFR, reseptor faktor pertumbuhan epidermal; IGF, faktor pertumbuhan mirip insulin; IGF1R, reseptor faktor pertumbuhan mirip insulin; PDGF, faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit; PDGFR, reseptor faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit; VEGF, faktor pertumbuhan endotel vaskular; VEGFR1 & 2,

reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular 1 dan 2; PI3K, fosfatidilinositol 3-kinase; PTEN, fosfatase dan homolog tensin; PDK1, fosfatidilinositol-dependent kinase; AKT, homolog onkogen virus timoma murine murine; mTOR, target mamalia rapamycin; 4EBP, protein pengikat faktor inisiasi 4E (EIF4E) eukariotik; p70S6K, protein ribosom, S6 kinase 70kD; PP2A, protein fosfatase 2A; GRB2, protein terikat reseptor faktor pertumbuhan 2; SOS, Ras; Raf; MEK, kinase ERK yang diaktifkan mitogen; dan ERK, kinase yang diatur ekstraseluler; TKI, penghambat tirosin kinase; AB, antibodi monoklonal spesifik; FTL, penghambat Farnesyltransferase (Hegi *et al.*, 2006).

### Medulloblastoma

Medulloblastoma dianggap sebagai tumor embrionik yang timbul dari batang otak bagian belakang atau otak kecil. Sel-sel progenitor dari nukleus koklea, batang otak dorsal, dan prekursor neuron dari lapisan granular eksternal zona germinal serebelum merupakan sel asal yang diusulkan. Medulloblastoma menunjukkan jumlah heterogenitas yang tinggi pada tingkat histomorfologis dan subseluler yang menghasilkan perilaku klinis yang bervariasi. Subtipe histologis terdiri dari kelas (70- 80%), desmoplastik nodular / nodular ekstensif (16%) dan anaplastik sel besar (10%), sementara semuanya diklasifikasikan sebagai WHO Grade IV. Selama beberapa tahun terakhir, subklasifikasi molekuler baru telah dibuat yang menempatkan diferensiasi histopatologis ke dalam perspektif.

### Perubahan Kromosom

Hampir semua sampel medulloblastoma menunjukkan berbagai penambahan atau pengurangan jumlah daerah kromosom. Kelainan sitogenetik spesifik yang paling umum terlihat pada jenis tumor ini adalah iso-kromosom 17q (iso17q), yang terjadi pada sekitar 50% medulloblastoma. Titik pemutusan sering kali terjadi pada lengan p proksimal (17p11), menghasilkan isokromer isokromer dikentromer. Hilangnya satu lengan kromosom 17p (25-35%) seringkali merupakan konsekuensi dari pembentukan isokromosom 17q, tetapi juga dapat terjadi secara terpisah. Dalam kasus-kasus tertentu, penghapusan yang lebih kecil terlihat,

dengan wilayah yang dihapus minimal terjadi pada 17p.

Keterlibatan 17p yang sering terjadi pada medulloblastoma telah menghasilkan upaya untuk mengidentifikasi gen penekan tumor yang ditargetkan (TSG). REN (KCTD11) memetakan ke 17p13.2, dan merupakan kandidat TSG untuk medulloblastoma pada kromosom 17p. Penyimpangan daerah kromosom juga telah dievaluasi sebagai penanda prognostik, sedangkan iso17q dan hilangnya 10q dan 17p berkorelasi dengan prognosis yang buruk dan hilangnya kromosom 6 (monosomi 6) dengan hasil yang baik di semua subkelompok. Hilangnya kromosom 9q, yang mengandung lokus gen penekan PTCH 1, mendorong aktivasi jalur pensinyalan Sonic Hedgehog (SHH) dan digunakan sebagai penentu bersama subkelompok molekuler SHH.

#### *Amplifikasi Gen dan Ekspresi Berlebih*

Amplifikasi gen relatif jarang terjadi pada medulloblastoma (<10%), dan biasanya melibatkan proto-onkogen MYC dan MYCN. Amplifikasi semacam itu telah diamati dalam konteks kromosom menit ganda. Amplifikasi dan / atau ekspresi berlebih dari gen keluarga MYC secara teratur diamati pada varian anaplastik sel besar medulloblastoma, dan berkorelasi dengan hasil klinis yang buruk. Selain amplifikasi gen, gen tertentu diekspresikan secara berlebihan pada medulloblastoma seperti ERBB. Peningkatan ekspresi ERBB2 dan ERBB4 berkorelasi dengan risiko metastasis yang lebih tinggi dan berhubungan dengan prognosis yang buruk.

#### *Mutasi dan Penghapusan Gen*

Berbagai mutasi gen penekan tumor yang penting dalam jalur pensinyalan perkembangan telah dijelaskan dalam medulloblastoma. Mutasi pada PTCH1, SMOH, Gli2, dan SUFU menyebabkan hilangnya faktor penghambat dan dengan demikian mendorong aktivasi konstitutif jalur SHH. Mutasi APC garis kuman seperti yang ditemukan pada sindrom poliposis adenomatosa familial (FAP) atau sindrom Turcot merupakan predisposisi pembentukan medulloblastoma. Protein APC dikodekan pada kromosom 5 dan merupakan bagian dari kompleks protein yang menghambat jalur pensinyalan WNT.

Hilangnya fungsi APC menghasilkan akumulasi intranuklear  $\beta$ -catenin, yang mengaktifkan faktor transkripsi dan mendorong patogenesis medulloblastoma. Secara keseluruhan, mutasi yang melibatkan jalur WNT terjadi pada sekitar 10% kasus medulloblastoma sporadis, termasuk mutasi yang mengaktifkan gen CTNNB1. Selain itu, mutasi TP53 telah ditemukan pada 10% kasus medulloblastoma (16% pada WNT, 21% pada SHH, hampir tidak ada pada Grup 3 dan 4) dan dianggap sebagai faktor risiko untuk hasil yang buruk pada sub kelompok SHH.

#### *Perubahan Epigenetik*

Perubahan epigenetik seperti modifikasi status metilasi histon atau DNA merupakan faktor penting dalam patogenesis medulloblastoma dan sebagian besar tercatat pada medulloblastoma Grup 3 dan 4. Analisis genom berskala besar telah mengidentifikasi OTX2, faktor transkripsi yang diatur secara perkembangan yang penting untuk morfogenesis otak awal, sebagai keuntungan genetik focal yang sering terjadi pada medulloblastoma (21%). Ekspresi berlebih dari OTX2 menghasilkan gangguan aktivitas demetilasi protein pemodifikasi histon. Akibatnya, kadar histone H3 lisin 27 (H3K27me3) yang trimetilasi meningkat yang pada gilirannya menyebabkan kondensasi kromatin spesifik. Pasien medulloblastoma dengan amplifikasi gen OTX2 (sebagian besar terbatas pada sub kelompok 3 dan 4) menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih buruk dan lebih cenderung memiliki tumor anaplastik.

#### *Ependymoma*

Ependymoma berasal dari dinding sistem ventrikel dengan kemungkinan manifestasi di sepanjang sumbu kranio-tulang belakang SSP. Sel glia radial dianggap sebagai sel progenitor. Pada anak-anak, lebih dari 90% ependymoma terjadi secara intrakranial dengan 70% timbul di fossa posterior, sedangkan pada orang dewasa, manifes tulang belakang lebih sering terjadi. Berdasarkan gambaran histopatologi, WHO membagi ependymoma pada grade I-III dan mengenali empat tipe histologis: subependymoma (grade I), mikspapiler (grade I, biasanya spinal), klasik (grade II), dan anaplastik (grade III). Namun, untuk sebagian

besar tumor, karakteristik molekuler harus melengkapi dan menentukan sistem penilaian di masa depan. Studi terbaru menunjukkan bahwa ependymoma dari berbagai kompartemen SSP menunjukkan tanda genetik yang berbeda, mencerminkan asal-usulnya yang unik, meskipun secara histologis tampak homogen.

#### *Perubahan Kromosom*

Perubahan sitogenetik terlihat pada proporsi yang signifikan dari ependymoma dan secara keseluruhan lebih sering terjadi pada orang dewasa. Sekitar 30% dari ependymoma sporadis memiliki monosomi 22, dan penghapusan atau translokasi yang melibatkan kromosom 22 juga diamati. Gen NF2 terletak pada kromosom 22 (22q12), dan pasien NF2 cenderung mengembangkan ependymoma tulang belakang selain tumor SSP lainnya. Faktanya, mutasi NF2 hampir secara eksklusif ditemukan pada ependymoma tulang belakang, sehingga gen penekan tumor lain pada kromosom 22 mungkin terlibat dalam ependymoma kranial. Penguatan kromosom 1q adalah kelainan genom yang paling umum pada ependymoma intra kranial pediatrik, yang mungkin terkait dengan histologi anaplastik.

Translokasi sering dilaporkan mempengaruhi kromosom 1, 11, dan 22. Asumsi bahwa perubahan genom spesifik lokasi tumor ada pada ependymoma telah didorong oleh pengungkapan kromotripsis baru-baru ini dalam kromosom 11q13.1. Pada lebih dari dua pertiga sampel ependymoma supratentorial, fusi onkogen RELA ke gen yang belum dikarakterisasi yang melibatkan 11q13.1 terjadi, yang tidak ada pada tumor fosa posterior. Protein fusi RELA yang menyimpang memodulasi aktivasi faktor transkripsi NF- $\kappa$ B. Analisis molekuler ependymoma terbesar hingga saat ini, termasuk 583 sampel jaringan, menunjukkan bahwa posterior

#### *Amplifikasi Gen, Ekspresi Berlebih, Mutasi, dan Penghapusan*

Ependymoma dan terutama pada anak-anak, tingkat mutasi genetik secara keseluruhan tampaknya lebih rendah daripada tumor astrositik. Ekspresi dengan analisis microarray pada ependymoma pediatrik telah mengidentifikasi subset gen yang diekspresikan secara abnormal pada tumor ini, termasuk

peningkatan ekspresi EGFR, WNT5A, TP53, dan banyak siklus sel, adhesi sel, angiogenesis, dan gen proliferasi sel, dengan gen yang diregulasi termasuk SCHIP-1 dan EB1. Ekspresi berlebih EGFR telah dicatat sebagai penanda prognostik pada ependymoma kelas II intrakranial yang berkorelasi dengan berkurangnya perkembangan bebas dan kelangsungan hidup secara keseluruhan. Amplifikasi dan penataan ulang gen c-erb B telah diidentifikasi, serta penataan ulang gen MEN1 (11q13). Sebuah analisis genom besar ependymoma termasuk tumor dari 207 sampel menunjukkan amplifikasi fokus gen yang terlibat dalam proliferasi sel punca, pluripotensi, dan diferensiasi neuron seperti THAP11, PSPH, EPHB2, KCNN1, RAB3A, PTPRN2, kluster PCDH, dan NOTCH1.

Studi yang sama ini mengidentifikasi penghapusan fokus gen penekan tumor yang diketahui (PTEN, INK4A / ARF) dan gen baru seperti STAG1 dan TNRC6B.

#### *Perubahan Epigenetik*

Pengubah epigenetik yang terlibat dalam pembentukan ependymoma baru-baru ini telah diidentifikasi. Status metilasi pulau CpG lebih sering terjadi pada tumor fosa posterior Grup A (PFA), yang menyebabkan pembungkaman transkripsi dari histone methyltransferase Polycomb repressive complex 2 (PRC2), yang pada gilirannya menghasilkan efek represif pada ekspresi gen diferensiasi sel. Mekanisme epigenetik ini memprediksi perilaku yang lebih agresif dari tumor Grup A. Model xenograft tikus yang diimplantasikan dengan PFA manusia menunjukkan penurunan volume tumor dan kelangsungan hidup yang lebih lama setelah itu PRC2 diaktifkan kembali melalui demetilasi.

#### **Manifestasi Klinis**

Tumor otak seringkali menimbulkan gejala gangguan yang bersifat fisiologi, seperti tanda fokal, kelelahan dan sakit kepala atau juga gangguan pada perilaku yang meliputi halusinasi, depresi, kecemasan, penurunan atensi dan kesadaran. Gangguan tersebut terjadi sesuai dengan lokalisasi spesifik tumor. Menurut Comelli *et al.* (2017) pada studi retrospektifnya selama 10 tahun di departemen emergensi, gejala terbanyak yang muncul pada penderita tumor otak, yaitu gangguan fokal (59,9%), alterasi

status mental (24,9%), sakit kepala (14,6%), kejang (14,1%), gejala trauma sesekali (7,8%), dan mual, muntah, serta pusing (4,4%).

Tahap awal, terutama pada tumor grade rendah, gejala yang muncul umumnya tanda fokal dan memberat sesuai dengan perburukan kondisi tumor (Alther *et al.*, 2020). Tanda fokal atau disebut defisit neurologis fokal adalah segala masalah yang terjadi pada saraf (Ropper *et al.*, 2019). Pada gejala sakit kepala muncul pada semua tumor pasien tumor otak. Gejala ini seringkali dikaitkan dengan riwayat genetik pada keluarga dan ukuran tumor. Sakit kepala juga menjadi gejala yang terbanyak dialami pada kasus tumor otak anak, yaitu sekitar 41%. Mekanisme sakit kepala terjadi akibat traksi pada struktur vaskular, sensitisasi kranial melalui peradangan neurogenik, aferen trigeminovaskular pada meninges dan saraf kranial. (Pichaivel *et al.*, 2022).

Gejala tumor otak juga berbeda sesuai dengan lokasi dari tumor tersebut. Jika lokasi tumor di lobus frontalis, maka gejala yang dialami seperti kesulitan mengorganisir aktivitas, perubahan perilaku dan kepribadian, gangguan kognitif dan memori, depresi, mood swings, gangguan motorik kontralateral, kehilangan sensori terhadap bau, serta gangguan penglihatan dan bicara. Pada lobus temporal, gejala yang bisa terjadi seperti penurunan daya ingat, gangguan belajar dan mengingat informasi baru, gangguan bahasa, perubahan emosional, gangguan persepsi, dan kejang. Pada kelenjar pituitari, gangguan yang dialami yaitu sakit kepala, keburaman penglihatan, mual atau muntah, gangguan ereksi dan ketertarikan dalam seks, dan perubahan hormon.

Gejala yang ditemukan jika tumor di batang otak, yaitu paresis wajah, gangguan koordinasi, kesulitan menelan atau bicara, penglihatan ganda, kelemahan ekstremitas, kelelahan, dan perubahan pola tidur. Pada lobus parietal, yaitu disorientasi spasial, kesulitan membaca, menggambar, dan menulis, aphasia, serta gangguan rekognisi. Tumor pada Cerebellum akan terdapat gejala berupa gangguan koordinasi dan keseimbangan, tidak bisa mengontrol gerakan mata, pusing, kaku leher, ataksia, dan staccato speech. Pada lobus oksipital, gejala yang timbul berupa kebutaan unilateral atau bilateral, defek visual, ilusi,

halusinasi, dan pandangan buram (Kayode *et al.*, 2020; Cancer Council, 2022).

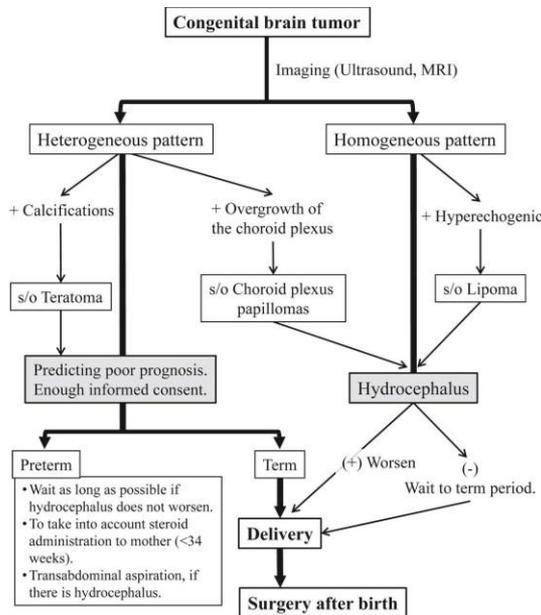
Papilledema merupakan pembengkakan diskus saraf optik pada kedua mata. Hal ini terjadi akibat tumor otak yang mendesak sehingga meningkatkan tekanan intrakranial yang mengelilingi nervus optikus dan berhubungan langsung dengan ruang subaraknoid di otak. Peningkatan tekanan tersebut menyebabkan kompresi pada nervus optikus oleh cairan serebrospinal yang mengganggu gradien intraokuler dan mengakibatkan kepala akson membengkak karena aliran aksoplasmik menjadi stasis (Ropper *et al.*, 2019; Pichaivel *et al.*, 2022). Papilledema seringkali ditemukan pada penderita tumor otak usia dewasa muda dan anak-anak. Tumor otak dengan papilledema sebagai gejala ikutan inilah yang menjadi salah satu penyebab gangguan pada mata dan penglihatan (Rigi *et al.*, 2015; Pichaivel *et al.*, 2022).

### **Tatalaksana**

Penanganan tumor otak harus memperhatikan beberapa faktor, yaitu tipe tumor (benign atau malignant, primer atau sekunder, dan lokal atau metastasis), ukuran, proksimitas, dan efek tumor, stadium tumor, efek samping manajemen, keadaan umum dan preferensi pasien karena beberapa pasien menolak beberapa terapi seperti kemoterapi. Beberapa penanganan yang bisa dilakukan untuk tumor otak seperti surveilans aktif, operasi, terapi radiasi, terapi obat, terapi target, imunoterapi, dan terapi kombinasi. Surveilans aktif bertujuan untuk memantau kondisi pasien asimtomatik dengan pertumbuhan tumor yang lambat dan tanpa intervensi medis. Pasien dimonitor secara reguler untuk menghindari perburukan kondisi (Elshaikh *et al.*, 2021). Tindakan operasi dilakukan jika tumor masih dalam stadium awal dan terlokalisasi.

Operasi juga bertujuan untuk mengurangi tekanan yang ditimbulkan tumor pada area sekitarnya di otak serat memperbaiki beberapa fungsi neurologis. Pada tumor jenis Glioblastoma, tindakan operasi saja tidak cukup karena sel tumor masih bisa rekuren sehingga membutuhkan terapi lain. Komplikasi yang bisa terjadi dari tindakan operasi seperti kegagalan neurokognitif khususnya pada anak (Lara-

Velazquez *et al.*, 2017; Elshaikh *et al.*, 2021; Pancaldi *et al.*, 2023., PERKINS & LIU, 2016).



**Gambar 2.** Algoritma tatalaksana tumor otak kongenital (Sugimoto *et al.*, 2015)

Terapi radiasi menggunakan megavoltage sinar-x atau elektron untuk membunuh atau mensterilisasi sel tumor. Terapi radiasi penting untuk tumor otak primer karena membantu mengontrol secara lokal atau prolong dalam peningkatan survivalnya. Di sisi lain, terapi radiasi mempunyai dampak negatif terhadap kemampuan kognitif, terutama pada neonatus dapat menyebabkan retardasi mental dan intelektual parah (Sugimoto *et al.*, 2015; Elshaikh *et al.*, 2021; Pichaivel *et al.*, 2022). Beberapa terapi radiasi yang dilakukan seperti terapi external-beam radiasi, Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), terapi proton, terapi stereotactic radiosurgery, terapi laser interstitial thermal, dan terapi *alternating electric field* (Elshaikh *et al.*, 2021).

Terapi medikasi digunakan untuk mengontrol keparahan gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien, seperti mengontrol kejang atau pembengkakan di otak. Beberapa obat yang diberikan, yaitu dexamethasone sebagai kortikosteroid untuk membantu mengurangi gejala bengkak, anti kejang, dan obat-obatan kemoterapi seperti temozolomide yang mampu merusak sel tumor (Elshaikh *et al.*, 2021). Pada

kemoterapi terdapat efek samping berupa muntah, kelemahan, peningkatan risiko infeksi, ulkus pada mulut, diare atau konstipasi, kemerahan, kerusakan hepar dan genitalia interna, kerontokan rambut, serta kerusakan sumsum tulang sehingga produksi eritrosit menurun (Cancer Council, 2022).

## Kesimpulan

Salah satu penyakit yang menyebabkan kondisi serius dan dapat terjadi penurunan kualitas hidup bagi penderitanya adalah tumor otak. Tumor otak merupakan pertumbuhan sel abnormal pada jaringan otak. Berdasarkan keganasannya, tumor otak dibagi menjadi dua, yaitu malignant (ganas) dan benign (jinak). Sebagian besar pengidap tumor otak adalah orang dewasa. Tumor otak dapat timbul secara spontan tanpa riwayat keluarga atau pola pewarisan genetik sebelumnya. Namun dalam beberapa kasus dapat pula muncul sebagai sindrom familial terutama pada pasien yang lebih muda. Kelainan sitogenetik dan molekuler pada tumor otak dapat terlihat dari perubahan kromosom numerik dan struktural, amplifikasi gen dan ekspresi berlebih, penghapusan dan mutasi skala kecil serta deregulasi epigenetik.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih atas kepada semua pihak yang membantu menulis dan menyusun artikel ini.

## Referensi

- Alther, B., Mylius, V., Weller, M., & Gantenbein, A. R. (2020). 'From First Symptoms to Diagnosis: Initial Clinical Presentation of Primary Brain Tumors', *Clinical and Translational Neuroscience*, 4(2), pp. 1–7. doi: 10.1177/2514183x20968368.
- Cancer Council (2022). *Understanding Brain Tumours : A Guide for People with Brain or Spinal Cord Tumours, Their Families and Friends*. Edited by R. Sheard. Sidney: Cancer Council Australia.
- Coleman, W. B. & Tsongalis, G. J. (2016). *The molecular basis of human cancer*. doi: 10.1007/978-1-59745-458-2.

- Coluccia, D., Weeks, A., Fandino, J., & Schneider, C. (2017) 'Molecular Biology of Human Brain Tumors', in *The Molecular Basis of Human Cancer*. New York: Springer Science+Business Media, pp. 1–873. doi: 10.1007/978-1-59745-458-2.
- Comelli, I., Lippi, G., Campana, V., Servadei, F., & Cervellin, G. (2017) 'Clinical Presentation and Epidemiology of Brain Tumors Firstly Diagnosed in Adults in the Emergency Department: A 10-year, Single Center Retrospective Study', *Annals of Translational Medicine*, 5(13), pp. 3–7. doi: 10.21037/atm.2017.06.12.
- Desland, F. A. & Hormigo, A. (2020) 'The CNS and the brain tumor microenvironment: Implications for glioblastoma immunotherapy', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), pp. 1–19. doi: 10.3390/ijms21197358.
- Elshaikh, B. G., Omer, H., Garelnabi, M. E. M., Sulieman, A., Abdella, N., Algadi, S., & Toufig, H. (2021) 'Incidence, Diagnosis and Treatment of Brain Tumours', *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 9(6), pp. 340–347.
- Hegi, M. E., Murat, A., Lambiv, W. L., & Stupp, R. (2006) 'Brain tumors: Molecular biology and targeted therapies', *Annals of Oncology*, 17(SUPPL. 10), pp. 191–197. doi: 10.1093/annonc/mdl259.
- Kayode, A., Shahzadi, A., Akram, M., Anwar, H., Kayode, O. T., Akinnawo, O., & Okoh, S. (2020) 'Brain Tumor: An overview of The Basic Clinical Manifestations and Treatment', *Global Journal of Cancer Therapy*, 6(1), pp. 038–041. doi: 10.17352/2581-5407.000034.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/397/2020 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tumor Otak..*
- Kristensen, B. W., Priesterbach, L. P., Petersen, J. K. & Wesseling, P. (2019) 'Molecular pathology of tumors of the central nervous system', *Annals of Oncology*, 30(8), pp. 1265–1278. doi: 10.1093/annonc/mdz164.
- Lara-Velazquez, M., Al-Kharboosh, R., Jeanneret, S., Ramos, C. V., Mahato, D., Tavanaiepour, D., Rahmathulla, G., & Hinojosa, A. Q. (2017) 'Advances in Brain tumor surgery for glioblastoma in Use the "Insert Citation" button to add citations to this document. *adults*', *Brain Sciences*, 7(12), pp. 1–16. doi: 10.3390/brainsci7120166.
- Maldonado, K. A. & Alsayouri, K. *Physiology, Brain*. [Updated 2023 Mar 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-
- Mesfin, F. B. & Al-Dhahir, M. A. (2022) 'Gliomas', StatPearls.
- Pancaldi, A., Pugliese, M., Migliozi, C., Blom, J., Cellini, M., & Lughetti, L. (2023) 'Neuropsychological Outcomes of Children Treated for Brain Tumors', *Children*, 10(3), p. 472. doi: 10.3390/children10030472.
- PERKINS, A. & LIU, G. (2016) 'Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment', *American Family Physician*, 93(3), pp. 211-217B. URL: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0201/p211.html>
- Pichaiavel, M., Anbumani, G., Theivendren, P., & Gopal, M. (2022) 'An Overview of Brain Tumor', in *Brain Tumors*. India: IntechOpen, pp. 1–31.
- Rigi, M., Almarzouqi, S., Morgan, M. L., & Lee, A. G. (2015). 'Papilledema: Epidemiology, Etiology, and Clinical Management', *Eye and Brain*, 7, pp. 47–57. doi: 10.2147/EB.S69174.
- Ropper, A., Samuels, M. A., Klein, J. P., & Prasad, S. (2019) *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 11th edn. United States: McGraw-Hill Education.
- Sugimoto, M., Kurishima, C., Masutani, S., Tamura, M., & Senzaki, H. (2015). 'Congenital Brain Tumor within the First 2 Months of Life', *Pediatrics and Neonatology*, 56(6), pp. 369–375. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.04.004.